

去甲斑蝥素合成工艺的改进

王俊忠 曹炳军 (山东医科大学附属医院药剂科, 济南 250012)

去甲斑蝥素是一种新型抗肿瘤药物, 现已应用于临床。其化学名为外型-7-氧杂二环[2, 2, 1]庚烷-2, 3-二羧酸酐。国内已有合成, 但收率低成本高, 反应时间长, 本工艺改变温度、溶媒催化剂等条件后, 收率可达95.8%以上。

材料: 甲苯、吡啶、乙醚、丙酮、马来酐均为化学纯, 铂炭(10%)自制。

实验: 取马来酐40 g加入甲苯120 ml, 微热搅拌使溶解, 冷却至室温, 加吡啶35 ml, 搅拌反应2 h, 冷却析出结晶, 以乙醚洗涤结晶, 60°C以下减压干燥得65.8 g, 收率97%以上, mp 119—121°C与文献一致。

将上述结晶40 g、10%Pt-C 3g、丙酮240ml。

于室温下减压氢化反应2—3 h, 抽滤回收催化剂(可反复套用)。滤液减压浓缩近干(40°C以下), 冷却、析出结晶, 真空干燥(60°C以下), 得去甲斑蝥素结晶40 g, mp 113—116°C, 收率98.8%, 与文献一致。

讨论: ①在中间体的制备中以乙醚、四氢吡啶、甲苯、二甲苯等为溶媒的反应甚多, 本法以甲苯为溶媒反应较快、收率较高。

②以Pt-c 10%反应迅速, 而以Ni、Pd-c 钯黑为催化剂则反应需加压至3 MPa以上, 条件复杂、反应慢。

③本反应吡啶过量, 使马来酐完全反应, 不至于影响中间体的质量。

收稿日期: 1995-02-23